



(19) **SU** <sup>(11)</sup> **1 723 125** <sup>(13)</sup> **A1**  
(51) Int. Cl.

STATE COMMITTEE  
FOR INVENTIONS AND DISCOVERIES

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(71) Applicant:  
INSTITUT KHIMICHESKOJ FIZIKI  
IM.N.N.SEMENOVA

(72) Inventor: VASILEVA SVETLANA VASILEVNA,  
KADORKINA GULNARA  
KONSTANTINOVNA, KOSTYANOVSKIJ REMIR  
GRIGOREVICH, MAKHOVA ELENA  
VALENTINOVNA, PAVLOVA-REZAKOVA ANNA  
GRIGOREVNA

(54) **MUTAGEN**

(57)  
Изобретение относится к генетике, а  
именно к установлению мутагенной  
активности а, й бис-М-азиридианоалканов.  
Целью изобретения является увеличение  
мутагенной активности и повышение

безопасности работы с мутагеном, Показано,  
что а, аьбис-М-азиридианоалканы общей  
форму- лы  $JM(CH_2)$  где п 3-8 и 12, могут  
быть использованы в качестве химических  
мутагенов. 3 табл.

SU 1723125 A1

SU 1723125 A1



(19) **SU** <sup>(11)</sup> **1 723 125** <sup>(13)</sup> **A1**  
(51) МПК

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ ПО  
ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К АВТОРСКОМУ СВИДЕТЕЛЬСТВУ  
СССР

(21), (22) Заявка: 4767001, 08.12.1989

(46) Дата публикации: 30.03.1992

(56) Ссылки: Бартошевич Ю.Э., Филиппова Л.М.,  
Костяновский Р.Г., Генетика, 1966, №4, с.  
147155. Костяновский Р.Г., Панышин О.А. Изв.  
АН СССР, сер. хим., 1965, № 3, с. 567-570.

(98) Адрес для переписки:  
11 117977 МОСКВА ГСП-1, КОСЫГИНА 4

(71) Заявитель:  
ИНСТИТУТ ХИМИЧЕСКОЙ ФИЗИКИ  
ИМ.Н.Н.СЕМЕНОВА

(72) Изобретатель: ВАСИЛЬЕВА СВЕТЛАНА  
ВАСИЛЬЕВНА,  
КАДОРКИНА ГУЛЬНАРА  
КОНСТАНТИНОВНА, КОСТЯНОВСКИЙ  
РЭМИР ГРИГОРЬЕВИЧ, МАХОВА ЕЛЕНА  
ВАЛЕНТИНОВНА, ПАВЛОВА-РЕЗАКОВА АННА  
ГРИГОРЬЕВНА 11 117334 11НВАА,  
НАИРИНЕНЕ Тр.44-1311 117321 11НВАА,  
ТРИОНИРЦИАВ 36-4-17011 117279 11НВАА,  
ТРОБИАВОВИЛА 37А-12411 127644 11НВАА,  
ЕАДАЕУНЕНЕЕ А-В 21-1-11611 123056 11НВАА,  
ОЕ.2-В АДАНОНЕАВ 43-30

(54) Мутаген

SU 1 723 125 A1

SU 1 723 125 A1



СОЮЗ СОВЕТСКИХ  
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ  
РЕСПУБЛИК

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ  
ПО ИЗОБРЕТЕНИЯМ И ОТКРЫТИЯМ  
ПРИ ГКНТ СССР

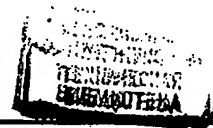
(19) SU (11) 1723125 A1

(51)5 C. 12 N 15/01

12.00.892

# ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

К АВТОРСКОМУ СВИДЕТЕЛЬСТВУ



(21) 4767001/13  
(22) 08.12.89  
(46) 30.03.92. Бюл. № 12  
(71) Институт химической физики им.  
Н.Н.Семенова  
(72) С.В.Васильева, Г.К.Кадоркина, Р.Г.Кос-  
тяновский, Е.В.Махова и А.Г.Павлова-Реза-  
кова  
(53) 575.224.4.08 (088.8)  
(56) Бартошевич Ю.Э., Филиппова Л.М., Ко-  
стяновский Р.Г., Генетика, 1966, № 4, с. 147-  
155.  
Костяновский Р.Г., Паньшин О.А. Изв.  
АН СССР, сер. хим., 1965, № 3, с. 567-570.

(54) МУТАГЕН  
(57) Изобретение относится к генетике, а  
именно к установлению мутагенной актив-  
ности  $\alpha, \omega$ -бис-N-азиридиноалканов. Целью  
изобретения является увеличение мута-  
генной активности и повышение безопас-  
ности работы с мутагеном. Показано, что  
 $\alpha, \omega$ -бис-N-азиридиноалканы общей форму-  
лы  $\Delta N(CH_2)_n \Delta$ , где  $n = 3-8$  и 12, могут  
быть использованы в качестве химических  
мутагенов. 3 табл.

Изобретение относится к генетике, а  
именно к экспериментальному доказатель-  
ству высокой генетической (мутагенной) ак-  
тивности  $\alpha, \omega$ -бис-N-азиридиноалканов  
общей формулы  $[N(CH_2)_nN]$ , где  $n = 3-8$   
и 12, которые могут найти практическое при-  
менение, в частности в микробиологической  
и с/х селекции, а также в биотехнологии и  
медицине.

Известна высокая мутагенная ак-  
тивность азиридина (этиленимина)  
 $\begin{matrix} CH_2 \\ \diagup \\ NH \end{matrix}$  в отношении индукции мута-  
ций у различных организмов, включая ин-  
дукцию  $His^+$  ревертантов у штаммов  
Salmonella typhimurium TA1535 и TA100  
pKM101. При дозе мутагена 0,28 мМ на чаш-  
ку число индуцированных  $His^+$  ревертантов  
составило 190, превысив спонтанный фон в  
95 раз, — для штамма TA1535, и 290 (превы-  
шение спонтанного фона в 8 раз) — для  
штамма TA100 pKM101.

Недостатки в практическом использо-  
вании азиридина связаны с тем, что это соеди-  
нение легколетучее (Т<sub>кип.</sub> 55) и  
пожароопасное, обладает кожноарывным  
действием.

Целью изобретения является увеличе-  
ние мутагенной активности и повышение  
безопасности работы с ним.

Известно применение  $\alpha, \omega$ -бис-N-ази-  
ридиноалканов в качестве компонент реак-  
тивных топлив, сшивающих реагентов для  
полимеров и как препараты, обладающие  
противоопухолевой активностью.

Предложено использование  $\alpha, \omega$ -бис-  
N-азиридиноалканов в качестве мутагенов в  
отношении бактериальной клетки S.  
typhimurium TA100 с генотипом  $his G46 uvrB$   
 $rfa$  pKM 101. Этот штамм является производ-  
ным штамма S. typhimurium TA1535 и несет  
миссенс мутацию  $his G46$ , ту же, что и в  
штамме TA1535. В качестве тест-объекта ис-  
пользован также TA1535.

SU 1723125 A1

1 A 1 2 3 1 2 5 A 1

(19) SU (11) 1723125 A1

Изобретение относится к генетике, а именно к экспериментальному доказательству высокой генетической (мутагенной) активности а,и-бис-азиридиноалканов общей формулы  $N(CH_2)_nN$ , где  $n$  3-8 и 12, которые могут найти практическое применение, в частности в микробиологической и с/х селекции, а также в биотехнологии и медицине.

Известна высокая мутагенная активность азиридина (этиленимина)

$CH_2CHNH$

$CH_2$  в отношении индукции мутаций у различных организмов, включая индукцию His<sup>+</sup> ревертантов у штаммов *Salmonella typhimurium* TA1535 и TA100 pKM101. При дозе мутагена 0,28 мМ на чашку число индуцированных His<sup>+</sup> ревертантов составило 190, превысив спонтанный фон в 95 раз, для штамма TA1535, и 290 (превышение спонтанного фона в 8 раз) - для штамма TA100 pKM101.

Недостатки в практическом использовании азиридина связаны с тем, что это соединение легколетучее (ТКип. 55) и пожароопасное, обладает кожнонарывным действием.

Целью изобретения является увеличение мутагенной активности и повышение безопасности работы с ним.

Известно применение а,и-бис-М-азиридиноалканов в качестве компонент реактивных топлив, сшивающих реагентов для полимеров и как препараты, обладающие противоопухолевой активностью.

Предложено использование а,и-бис-М-азиридиноалканов в качестве мутагенов в отношении бактериальной клетки *S. typhimurium* TA100 с генотипом his G46 *uvrB rfa* pKM 101. Этот штамм является производным штамма *S. typhimurium* TA1535 и несет миссенс мутацию his G46, ту же, что и в штамме TA 1535. В качестве тест-объекта использован также TA1535.

сп  
с  
XI ND OJ  
Ю СЛ

Для изучения мутагенной активности указанных химических соединений использован классический тест Эймса, основанный на учете числа His ревертантов на чашке Петри в зависимости от дозы внесенного соединения.

а,и-бис-Ы-азиридиноалканы устойчивые, высококипящие жидкости с ТКип. 190-220°C. Они были впервые получены реакцией а,и-диаминоалкана и 1,2-дигало-гензана в среде 1,2-дихлорэтана или в бен-золе в присутствии 50% щелочи при 60-70°C.

Пример 1. а,и-бис-М-азиридинобутан. Мутагенная активность на бактериальной клетке *Salmonella typhimurium* TA1535 0,1 мл раствора а,и-бис-М-азиридинобутана заданной концентрации в воде добавляют к 2 мл 0,6%-ного водного агара, содержащего 0,5% NaCl, биотин и гистидин (по 10 мл 0,5 мМ раствора на 80 мл такого водного агара), 0,1 мл свежей ночной культуры бактерий *S. typhimurium* TA1535 с титром 1-5  $10^8$  кл/мл и 0,5 мл фосфатного буфера Серенсена pH

7,4. Пробирку с этим верхним агаром встряхивают, перемешивают содержимое, и быстро выливают в чашку Петри на поверхность нижнего минимального агара, содержащего 2% агар с  $MgSO_4$ , глюкозой и концентратом солей. После надежного застывания верхнего слоя чашки Петри переворачивают и инкубируют в термостате при 37°C 48 ч, после чего учитывают число His ревертантов. Для учета спонтанного фона частоты спонтанных мутаций вместо раствора мутагена в пробирку с 0,6%-ным агаром вносят 0,1 мл воды.

Мутагенную активность других опытных соединений изучают в соответствии с данной методикой. Результаты исследований представлены в табл. 1.

Анализ данных табл. 1 свидетельствует о том, что все изученные соединения обладают выраженным мутагенным действием, при их использовании частота индуцированных His ревертантов превышает спонтанные показатели в десятки и сотни раз. Наибольшую активность при этом проявляют азиридиноалканы с числом групп  $CH_2$ , равным 4-7.

Пример 2. а,и-бис-14-азиридинобутан. Мутагенная активность на бактериальных клетках *Salmonella typhimurium* TA100 pKM101.

Испытание мутагенной активности проводят аналогично методу, описанному в примере 1, но в качестве тест-объекта используют штамм *S. typhimurium* TA100, содержащий плазмиду pKM101.

В табл. 2 приведены результаты изучения мутагенной активности а,и-бис-М-азиридинобутана и других азиридиноалканов в отношении штамма *S. typhimurium* TA100 pKM101.

Как следует из табл. 2 и 1, зарегистрирован выдающийся мутагенный эффект соединения ряда а,и-бис-Ы-азиридиноалканов с  $n$  3-8; для отдельных соединений превышение спонтанного фона достигает 250 раз. Мутагенный эффект соединения с  $n$  12 выражен слабее.

Пример 3. Сравнительная мутагенная активность 1 мМ растворов а,и-бис-1-азиридиноалканов на *S. typhimurium* TA100 pKM101.

Эксперименты проводят в соответствии с методом в примере 2, однако все соединения испытывают в эквимольных дозах - 0,7 мМ на чашку. Результаты экспериментов приведены в табл. 3. Для сравнения изучен также 0,7 мМ азиридин.

Из данных табл. 3 следует, что так и в предыдущих опытах, наибольшую активность проявили а,и-бис-Ы-азиридиноалканы с числом  $n$  4-8, как в абсолютных значениях количества колоний-ревертантов

на чашку, так при расчете числа His ревертантов на 1 мМ препарата.

Меньшую активность показывают соединения с числом  $n$  3 и 12. Однако и они являются мутагенами, так как в соответствии со стандартным тестом Эймса мутагенными считаются соединения, вызвавшие превышение спонтанного фона не менее чем в 2 раза.

Таким образом, а,и-бис-

1-азиридиноалканы обладают выраженным - а некоторые из выдающимися мутагенным эффектом на бактериальной клетке. Мутагенная эффективность соединений с п 4-8 значительно превышает эффективность известного супермутагена ази- ридина (этиленimina), при испытании в одной и той же генетической системе, а большая устойчивость и высокая температура их кипения в сравнении с азиридином

делает практическое использование а, бис-1М-азиридиноалканов значительно менее опасным.

Формула изобретения Применение а, аМзис-М-азиридиноалка- нов общей формулы  $N(CH_2)_pN$ , где п 3 или 4, или 5, или 6, или 7, или 8, или 12, в качестве мутагена.

Таблица 1



СОЮЗ СОВЕТСКИХ  
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ  
РЕСПУБЛИК

№ SU. 1723125 A1

опт. 12.12.81

ПОСЛАНИТЕЛЬНЫЙ ОБЪЕКТ  
ГЛАВНОМУ УПРАВЛЕНИЮ И ОТДЕЛУ  
ПАТЕНТ СССР

# ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К АВТОРСКОМУ СВИДЕТЕЛЬСТВУ



(1) АЗИРИДИН/13  
(2) 08.12.80  
(4) 30.03.82, Бюл. № 12  
(71) Институт химической физики им.  
М.В. Ситенко  
(72) С.А. Заремнов, Г.А. Заремнов, Р.Г. Со-  
коловский, Е.В. Малахов и А.Г. Макаров-Рос-  
сица  
(73) ВТИ, 234.4.88 (ВНИИ)  
С.И. Барановский (С.З.), Фоминченко А.М., Ко-  
стиковский Р.Г., Голубева, 1568, 19.4.81, 167-  
155.  
Классификация Р.Г. Пашини С.А. Мака-  
ров СССР, сер. хим., 1965, № 3, с. 657-676.

(5) МУТАГЕН  
(6) Изобретение относится к химии, а  
именно к мутагенным соединениям, отно-  
сительно а, бис-1М-азиридиноалканов. Данное  
изобретение является улучшением мута-  
генной активности и повышенной безопас-  
ности работы с мутагенами. Известно, что  
а, бис-1М-азиридиноалканы на общей форму-  
ле  $N(CH_2)_pN$ , где п 3-8 или 12, могут  
быть использованы в качестве мутагенов  
чистыми, в смеси.

Изобретение относится к химии, а  
именно к мутагенным соединениям, отно-  
сительно а, бис-1М-азиридиноалканов. Данное  
изобретение является улучшением мута-  
генной активности и повышенной безопас-  
ности работы с мутагенами. Известно, что  
а, бис-1М-азиридиноалканы на общей форму-  
ле  $N(CH_2)_pN$ , где п 3-8 или 12, могут  
быть использованы в качестве мутагенов  
чистыми, в смеси.

Известно, что а, бис-1М-азиридиноалканы  
на общей формуле  $N(CH_2)_pN$ , где п 3-8 или 12,  
могут быть использованы в качестве мутагенов  
чистыми, в смеси.

№ SU. 1723125 A1

SU 1723125 A1

SU 1723125 A1



Продолжение табл. 2

Соединение	Концентрация		Число His <sup>+</sup> ревер- тантов на чашку	Кратное превы- шение спонтан- ного фона, раз
	мг/чашку	мМ/чашку		
$\Delta N(CH_2)_{12}N \Delta$	0,0017	0,004	62	1,0
	0,017	0,04	66	1,06
	0,17	0,4	156	2,66
Спонтанный фон	0	0	62	

Таблица 3

Число His ревертантов, индуцированных  $\alpha, \omega$ -бис-N-азиридиноалканами в *Salmonella typhimurium* TA100 рKM101 в расчете на 1 мМ.

Соединение	Число His ревертантов на чашку (а)	Число His ревертантов на 1 мМ (б)
$\Delta NH$	400	571
$\Delta N(CH_2)_3N \Delta$	223	179
$\Delta N(CH_2)_4N \Delta$	1280	1688
$\Delta N(CH_2)_5N \Delta$	1012	1305
$\Delta N(CH_2)_6N \Delta$	1034	1338
$\Delta N(CH_2)_7N \Delta$	996	1283
$\Delta N(CH_2)_8N \Delta$	362	429
$\Delta N(CH_2)_{12}N \Delta$	245	210
Спонтанный фон	62	

а - среднее из трех независимых экспериментов  
б - за вычетом спонтанного фона

5

10

Редактор Н.Горват      Составитель С.Васильева  
Техред М.Моргентал      Корректор Э.Лончакова

Заказ 1042      Тираж      Подписное  
ВНИИПИ Государственного комитета по изобретениям и открытиям при ГКНТ СССР,  
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., 4/5

Производственно-издательский комбинат "Патент", г. Ужгород, ул.Гагарина, 101

SU 1723125 A1

SU 1723125 A1

THIS PAGE BLANK



## SU 1723125

L3 ANSWER 1 OF 1 CAPLUS COPYRIGHT 2005 ACS on STN

AN 1993:75205 CAPLUS

DN 118:75205

### Bis-N-aziridinealkanes as mutagens

IN Vasil'eva, S. V.; Kadorkina, G. K.; Kostyanovskii, R. G.; Makhova, E. V.; Pavlova-Rezakova, A. G.

PA Semenov, N. N., USSR

SO U.S.S.R.

From: Izobreteniya 1992, (12), 129.

DT Patent

LA Russian

PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
PI SU 1723125	A1	19920330	SU 1989-4767001	
19891208 <--				
PRAI SU 1989-4767001		19891208		
AB Bis-N-aziridinealkanes (I; n = 3-8, 12) are mutagens.				

IT Alkanes, compounds

RL: BIOL (Biological study)

(bisaziridine derivs., as mutagens)

IT Mutagens

(bisaziridinealkanes)

IT 18924-57-7 25781-25-3 40717-38-2 56522-41-9 134753-77-8

134753-78-9 134753-79-0

RL: BIOL (Biological study)

(as mutagen)

DIALOG(R)File 351:Derwent WPI  
(c) 2005 Thomson Derwent. All rts. reserv.

009398212

WPI Acc No: 1993-091686/ 199311

**Alpha, omega-bis-N-aziridino-alkane(s) used as chemical mutagens – are prepd. by reacting alpha, omega-diaminoalkane with dihalo-ethane in dichloroethane or benzene in presence of alkali**

Patent Assignee: CHEM PHYS INST

Inventor: KADORKINA G K; KOSTYANOVSKII R G; VASILEVA S V

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

#### Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
SU 1723125	A1	19920330	SU 4767001	A	19891208	199311 B

Priority Applications (No Type Date): SU 4767001 A 19891208

#### Patent Details:

Patent No	Kind	Lan	Pg	Main IPC	Filing Notes
SU 1723125	A1		4	C12N-015/01	

Abstract (Basic): SU 1723125 A

Alpha, omega -bis-N- aziridinoalkanes of formula (I), where n = 3-8 and 12 is obt'd. by

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

**SU 1723125 cont.**

reacting alpha, omega-diaminoalkane with 1,2-dihaloethane in 1,2-dichloroethane or benzene, in the presence of 50% alkali, at 60-70 deg.C.

USE/ADVANTAGE - In genetics. (I) find novel use as chemical mutagens. They are safer and more active than the parent aziridine of formula (II), and are used as mutagens for bacterial cells of *Salmonella typhimurium* TA 100 with the genotype hisG46uvrBrfa pKM 101. The cpd. boils at much higher temp. of 190-220 deg.C, compared with (II) which boils at 50 deg.C.  
Bul.12/30.3.92

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**